

Mestrado Integrado em Medicina

Efeitos do Exercício Físico na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Mariana Lima Bragança



2018



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Efeitos do Exercício Físico na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Mariana Lima Bragança¹

Orientação: Dr. António Cândido de Freitas Fernandes Hipólito Reis²
Coorientação: Dra. Ana Isabel Fernandes Viana Nascimento³

¹ Aluna do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço eletrónico: m_lbraganca@hotmail.com

² Especialista em Cardiologia, Assistente Graduado de Cardiologia no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Professor Auxiliar Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto

³ Especialista em Medicina Interna, Assistente de Medicina Interna na Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Assistente Convidada da área técnico-científica das Ciências Funcionais na Escola Superior de Saúde – Instituto Politécnico do Porto

Porto, junho de 2018

Mariana Lima Bragança

António Cândido Hipólito

Porto, junho de 2018

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, por ter aceitado este desafio e me ter guiado durante todo o processo, bem como pela partilha de conhecimento.

À coorientadora, pela sugestão do tema, pelo entusiasmo e pelo apoio incansável ao longo desta jornada.

À minha mãe, por ter sido uma ponte de comunicação com o orientador e com a coorientadora.

Ao meu pai, pela ajuda na formatação do trabalho.

À minha amiga Sofia, por ter revisto com tanto cuidado este trabalho.

Ao meu namorado João, por me ter ajudado na tradução do resumo.

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (IC FE_p) é uma síndrome clínica complexa cujos mecanismos fisiopatológicos ainda não são totalmente conhecidos. A elevada morbimortalidade inerente a esta condição resulta em parte da ausência de opções terapêuticas com impacto no prognóstico. Atentando em resultados de estudos que demonstraram a eficácia do exercício físico na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e no pós-enfarte agudo do miocárdio, procurou-se avaliar o benefício desta abordagem na IC FE_p. Para tal, procedeu-se à análise de artigos originais avaliando os efeitos do exercício físico na IC FE_p, publicados entre janeiro de 2007 e julho de 2017. Observou-se que, o exercício físico, independentemente da modalidade de treino, melhora a capacidade funcional e a qualidade de vida dos doentes com IC FE_p. Pelo contrário, o impacto nos efeitos cardiovasculares está dependente do protocolo utilizado. A função diastólica melhora com protocolos mistos, de *endurance* e resistência, e com treino intervalado. Já a função sistólica apenas melhora com treino intervalado aeróbico e os resultados na função endotelial divergem entre estudos em humanos e em roedores, sendo positivos nestes. Em contraste, as evidências ao nível do impacto na arritmogénese, no metabolismo, no padrão de sono e na mortalidade são insuficientes. A evidência científica converge para a conclusão que o exercício físico deve ser encarado como uma opção terapêutica segura e com impacto globalmente positivo na vida dos doentes com IC FE_p. Contudo, é necessária investigação adicional para solidificar a evidência científica atual e compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, disfunção diastólica, exercício físico, reabilitação cardíaca

ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex clinical syndrome whose pathophysiological mechanisms are not yet fully understood. The high morbimortality inherent to this condition results in part from the lack of therapeutic options with an impact on the prognosis. Considering the results of the studies which show us the efficacy of physical exercise in heart failure with reduced ejection fraction and post-acute myocardial infarction, we tried to analyse the potential benefit of this approach in HFpEF. To do so, we studied original articles that evaluate the effects of physical exercise on the HFpEF, published between January 2007 and July 2017. We observed that physical exercise, regardless of the exercise program, improves the functional capacity and the quality of life of patients with HFpFE. On the contrary, the impact on cardiovascular effects depends on the used protocol. Diastolic function improves with combined endurance and resistance protocol and interval training, whereas systolic function improves only with aerobic interval training, and the results in endothelial function diverge between studies in humans and rodents, favouring the latter. In contrast, evidence on the effect of physical exercise on arrhythmogenesis, metabolism, sleep patterns, and mortality is insufficient. The scientific evidence converges to the conclusion that physical exercise should be considered as a safe therapeutic option with a positive overall impact on the life of patients with HFpEF. However, further investigation is needed to support the current scientific evidence and to better understand the underlying pathophysiological mechanisms.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, diastolic dysfunction, exercise training, cardiac rehabilitation

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

[a-v]O₂ – diferença arteriovenosa de oxigênio
ADRB1 - *β1-adrenergic receptors*
BNP - péptido natriurético auricular do tipo B
BRS - baroreflexo cardíaco espontâneo
CA125 – antígeno carcinogénico 125
DC – débito cardíaco
DFM – dilatação fluxo-mediada EAM – enfarte agudo do miocárdio
eNOS – óxido nítrico sintetase endotelial
ESC - *European Society of Cardiology*
Ex-DHF-P - *Exercise training in Diastolic Heart Failure – Pilot trial*
FA – fibrilhação auricular
FC – frequência cardíaca
FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GDS - *Geriatric Depression Scale*
HIIT – treino intervalado de alta intensidade
HRV – variabilidade da frequência cardíaca
HTA – hipertensão arterial
IC – insuficiência cardíaca
IC FEp - insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IC FEr - insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IL – interleucina
IVAE – índice de volume auricular esquerdo
LAV – limiar anaeróbio ventilatório
MAGGIC - *Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure*
MI-ACT – treino aeróbico contínuo de intensidade moderada
MI-AIT – treino aeróbico intervalado de intensidade moderada
MR-proADM – pro-adrenomedulina meio-regional
MR-proANP – pro-hormona do péptido natriurético auricular meio-regional
MLHFQ – *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*
MPM – metaloproteinases da matrix
NNT - número necessário tratar
NT-proBNP - N-terminal do péptido natriurético auricular do tipo B
NYHA – *New York Heart Association*
OptimEx-CLIN - *Optimizing Exercise Training in Prevention and Treatment of Diastolic Heart Failure*
PAD - pressão arterial diastólica
PAM – pressão arterial média
PAS – pressão arterial sistólica
PGAs – produtos finais da glicosilação avançada
PHQ-9 – *Patient Health Questionnaire depression scale*
RVP – resistência vascular periférica
SF-36 – *Short Form Health Survey-36 items*
T6MM - Teste de 6 minutos de marcha
TD – tempo de desaceleração do fluxo da onda E
TMI – treino muscular inspiratório
TNF-α – fator de necrose tumoral α
Curva VE/VCO₂ – curva ventilação por minuto/produção de dióxido de carbono
VO_{2máx} – pico de consumo de oxigênio

ÍNDICE

Introdução.....	1
Objetivos.....	3
Metodologia	4
Desenvolvimento	5
Exercício físico: benefícios e programas de treino	5
Efeitos do exercício físico na IC FEp.....	7
1. Efeitos cardiovasculares	7
1.1 Função diastólica.....	7
1.2 Função sistólica.....	8
1.3 Arritmogénese	9
1.4 Função endotelial	9
1.5 Hemodinâmica periférica	10
2. Efeitos na capacidade funcional.....	13
3. Efeitos metabólicos	15
4. Efeitos na qualidade de vida	15
5. Efeitos no padrão de sono	17
6. Efeito na mortalidade	17
7. Segurança	17
8. Aplicabilidade da Reabilitação Cardíaca	18
Conclusões.....	20
Recomendações.....	21
Anexos	22
Bibliografia.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela I – Critérios de diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada, intermédia e reduzida.....	22
Tabela II – Classificação da intensidade da atividade física.....	23
Tabela III – Programas de treino utilizados pelos estudos em análise.....	24
Tabela IV - Correlação entre os parâmetros de qualidade de vida e $VO_{2máx}$ e E/e' na linha de base e entre as mudanças dos parâmetros de qualidade de vida e variação do $VO_{2máx}$ e do E/e' durante o seguimento.....	25
Tabela V – Causas de subutilização da reabilitação cardíaca em Portugal.....	26
Tabela VI – Critérios clínicos de inclusão e exclusão na reabilitação cardíaca.....	27

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que atinge cerca de 26 milhões de pessoas a nível mundial ¹, associando-se a um consumo importante de recursos e elevada morbimortalidade ².

Os critérios de diagnóstico têm variado ao longo do tempo, mas atualmente é consensual o uso dos critérios preconizados pela *European Society of Cardiology* (ESC) publicados em 2016 e que se encontram descritos na tabela I. Contudo a categorização dos doentes não é estanque, podendo variar ao longo do tempo de progressão da doença ³.

Os doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (IC FEp) representam aproximadamente 50% dos doentes com IC, variando entre 22-73% consoante a população estudada, os critérios diagnósticos usados e o ano do ensaio clínico ^{3,4}. No entanto, a proporção de doentes com IC FEp tem aumentado, prevendo-se que será responsável, em 2020, por 65% dos doentes hospitalizados por IC ¹. Quando efetuadas análises comparativas entre doentes com IC FEp e com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (IC FEr), o primeiro grupo inclui doentes mais idosos, tem maior número de indivíduos do sexo feminino, tem maior prevalência de obesidade, hipertensão arterial (HTA) e fibrilhação auricular (FA), mas menor de história de enfarte agudo do miocárdio (EAM) ^{2,3,5}. Ainda que a maioria dos doentes com IC apresente múltiplas comorbilidades, apenas a idade, a HTA, o índice de massa corporal (IMC) e EAM prévio foram identificados como fatores de risco independentes para IC FEp ².

A IC FEp tem sido alvo de estudo intensivo com vista a tentar compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às alterações estruturais e histológicas. A multimorbilidade destes doentes e a escassez de modelos experimentais representativos desta patologia dificultam a compreensão completa da fisiopatologia na IC FEp e, consequentemente a obtenção de terapêuticas eficazes ⁶.

Além da disfunção diastólica ventricular classicamente atribuída a esta entidade, foram descritos outros mecanismos fisiopatológicos subjacentes, nomeadamente disfunção sistólica ^{7,8}, da aurícula esquerda ⁷⁻⁹, microvascular, do músculo esquelético ^{6,9} e autonómica ⁹, emparelhamento ventrículo-arterial anómalo ^{7,10}, hipertensão pulmonar ^{7,9,10}, incompetência cronotrópica ^{6,8,10}, ativação neurohormonal ^{7,9}, anemia ⁹, insuficiência renal, energética do miocárdio alterada ¹⁰ e dessincronia ventricular ^{8,9}.

O tratamento dos doentes com IC FEp baseia-se no controlo sintomático e na otimização do tratamento das comorbilidades, pois até à data carecem terapêuticas comprovadamente eficazes na melhoria do prognóstico ⁸. Uma possível explicação para este facto é a heterogeneidade desta população de doentes. De forma a contornar esta

problemática, Shah et al. propôs um algoritmo de tratamento para diferentes subgrupos de doentes com IC FEp, de acordo com as comorbilidades que apresentem ¹¹. Esta abordagem mais individualizada e centrada no cuidado ao doente poderá ser o ponto de partida para a obtenção de resultados mais animadores quer a nível terapêutico, quer a nível dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na génese da doença. Adicionalmente, a cronicidade desta síndrome requer que os profissionais de saúde direcionarem o cuidado dos doentes para a melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida, além da morbimortalidade, atendendo que estes elementos se encontram conectados. A reabilitação cardíaca, já enraizada na IC FEr ¹² e no pós-EAM ¹³, surge como uma abordagem terapêutica multidisciplinar e alternativa na IC FEp com potencial para influenciar o prognóstico e a qualidade de vida destes doentes.

OBJETIVOS

O exercício físico apresenta-se como uma terapêutica não farmacológica de baixo risco e com impacto positivo nos fatores de risco cardiovasculares e em várias comorbidades ¹⁴. Os programas de reabilitação cardíaca, baseados no exercício físico, têm sido estudados com resultados positivos na melhoria do prognóstico e da qualidade de vida em algumas doenças cardíacas, incluindo a IC FE¹² e o pós-EAM ¹³. Desta forma, e se adequadamente monitorizado, o exercício físico tem potencial para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos doentes com IC FE_p, assim como reduzir o número de hospitalizações e impedir a progressão da disfunção miocárdica.

O trabalho proposto tem como objetivo estudar os efeitos cardiovasculares, metabólicos, na mortalidade, no padrão de sono e na qualidade de vida do exercício físico nos doentes com IC FE_p, bem como analisar os riscos do mesmo nesta população e refletir sobre a sua aplicabilidade clínica.

METODOLOGIA

Com vista à concretização dos objetivos, procedeu-se à pesquisa eletrónica, na base de dados *Pubmed*, de estudo originais, em língua inglesa, em humanos e animais, usando os seguintes termos de pesquisa “heart failure with preserved ejection fraction”, “diastolic dysfunction”, “diastolic heart failure”, “exercise training”, “physical exercise”, “physical training” e “cardiac rehabilitation”, incidindo nas publicações entre 01/01/2007 e 31/07/2017, de forma a fazer a seleção de bibliografia relativa aos efeitos do exercício físico na IC FEp. Serão apenas incluídos, em humanos, artigos em que os doentes apresentem IC FEp crónica e estabilizada e, em animais, artigos com modelos validados de IC FEp. Serão excluídos os estudos que abordem IC de novo ou descompensação aguda da doença crónica, bem como os estudos que não diferenciam os resultados da IC FEp dos da IC FEr. Serão ainda excluídos artigos que não explicitem a(s) categoria(s) dos doentes admitidos a estudo ou o modelo de IC, no caso de animais, bem como os artigos que não apresentem grupo controlo.

DESENVOLVIMENTO

EXERCÍCIO FÍSICO: BENEFÍCIOS E PROGRAMAS DE TREINO

Wald e Law propuseram, em 2003, o conceito de *polypill*, uma fórmula de princípios ativos aglomeráveis num comprimido, com o objetivo de reduzir em 80% o risco de doenças cardiovasculares e de mortalidade ¹⁵. Os estudos realizados no passado sobre o assunto sugerem eficácia na redução dos fatores de risco responsáveis pela morbimortalidade cardiovascular associada a aumento da probabilidade de efeitos laterais e consequente menor adesão ao tratamento ¹⁶. Efeitos qualitativamente semelhantes aos induzidos pelo *polypill* podem ser desencadeados pela prática regular de exercício físico, a um custo inferior e com maior perfil de segurança ¹⁴.

O exercício físico é eficaz na redução de todas as causas de mortalidade, doenças cardiovasculares, HTA, síndrome metabólica, acidente vascular cerebral, diabetes *mellitus* tipo 2, cancro da mama e do cólon, depressão e quedas em idosos, a título de exemplo ¹⁴. A libertação de endorfinas durante a prática de exercício favorece também a sensação de bem-estar e redução da dor ¹⁷ que, aliada com o aumento da capacidade funcional, aumenta a qualidade de vida ¹⁸⁻²⁰.

Perante o impacto benéfico do exercício físico a nível cardiovascular, metabólico, e psicossocial, é expectável que esta intervenção beneficie os doentes com IC FEp. A eficácia desta terapêutica não farmacológica na IC FEp ¹² e no pós-EAM ¹³ dão o mote para o estudo na IC FEp, e para a presente revisão da literatura.

Os estudos em análise usam na sua metodologia diferentes programas de treino, quer a nível do tipo de exercício, quer na sua intensidade, frequência e duração. Podem-se agrupar os protocolos analisados em treino aeróbico, nomeadamente o treino de *endurance*, treino aeróbico contínuo de intensidade moderada (MI-ACT) e treino aeróbico intervalado de intensidade moderada (MI-AIT); treino anaeróbico, onde se enquadram o treino de resistência e treino intervalado de alta intensidade (HIIT); e treino muscular inspiratório (TMI). O treino de *endurance* compreende atividades aeróbias e rítmicas que implicam a utilização de diversos e grandes grupos musculares e promovem o aumento prolongado da frequência cardíaca (FC) e da temperatura corporal, podendo ser mantidos de forma continuada, de que são exemplos caminhar, andar de bicicleta, dançar e correr ²¹. Por outro lado, o treino de resistência compreende exercícios que causem contração muscular contra uma resistência externa com o objetivo de aumentarem a força, tónus e massa muscular e/ou a *endurance* ²². Ainda dentro do treino anaeróbico, o HIIT implica períodos intensos de exercício, realizados a 80 -95% da FC máxima, intercalados com períodos de recuperação de duração equivalente, com manutenção da FC máxima entre

os 40-50% do valor estimado ²³. Por seu lado, no TMI o doente utiliza um aparelho que cria resistência inspiratória e pratica a respiração diafragmática ²⁴.

Existem alguns métodos de quantificação da intensidade do exercício físico, destacando-se as percentagens da FC máxima e do pico de consumo de oxigénio ($VO_{2máx}$) (ver tabela II) ²⁵.

Na tabela III estão descritos os programas de treino utilizados pelos estudos analisados.

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA IC FEP

1. Efeitos cardiovasculares

1.1 Função diastólica

Para a disfunção diastólica concorrem os defeitos no relaxamento ventricular ativo e o aumento da rigidez passiva. A avaliação invasiva da relação pressão-volume do ventrículo esquerdo (VE) é o *gold standart* para determinar a função diastólica. A ecocardiografia com Doppler, através da medição do fluxo transmitral [precoce (E) e durante a contração auricular (A)] e das veias pulmonares, e com Doppler tecidual, pela avaliação das velocidades no anel mitral (e' e a'), tornou possível a avaliação não invasiva da função diastólica.²⁶

Alguns autores sugerem que o grau de disfunção diastólica se correlaciona com a classe funcional do doente²⁷ e é um importante preditor de mortalidade por todas as causas^{28 29}, bem como de hospitalização nos doentes com IC FEP²⁹. De entre as várias medidas disponíveis, o rácio transmitral E/A assume particular relevância como medida de prognóstico³⁰, embora existam evidências a favor da maior sensibilidade do E/e' na deteção da disfunção diastólica³¹. Paralelamente, o índice de volume auricular esquerdo (IVAE) demonstrou ser uma ferramenta de estratificação de risco nos doentes com IC FEP, com elevada capacidade de previsão de morte^{32, 33}.

Os efeitos do exercício físico na função diastólica variam de acordo com a duração e o tipo de programa instituído. Um exemplo é o protocolo de MI-ACT que, em modelos de ratas com IC FEP, promoveu uma diminuição significativa do diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo e uma atenuação, não estatisticamente significativa, da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo³⁴. Já em humanos, não foram detetadas alterações significativas em nenhum dos parâmetros avaliados, após 16 semanas de treino³⁵⁻³⁷.

O TMI também não se mostrou eficaz na melhoria dos parâmetros e' e rácio E/e'²⁴.

Por seu lado, o estudo *Exercise training in Diastolic Heart Failure – Pilot* (Ex-DHF-P) demonstrou uma melhoria dos parâmetros e', E/e', e IVAE após um programa combinado de 3 meses de *endurance* e resistência, sem alteração no fluxo venoso pulmonar³⁸. Este estudo concluiu ainda que existe uma correlação do E/e' com a variação da capacidade funcional e com a escala física do *Short Form Health Survey-36 items* (SF-36), em 38% e 50%, respetivamente.

O HIIT teve impacto positivo na disfunção diastólica após um período de 6 meses, com melhoria do E/A e do tempo de desaceleração (TD)⁵, bem como após 4 meses de treino, com diminuição significativa ao nível do E/e', embora sem alterações a nível do rácio E/A³⁹. Adicionalmente, num estudo comparativo entre HIIT e MI-ACT, a redução do grau

de disfunção diastólica foi obtida tão precocemente como após 4 semanas de HIIT (melhorias no E/e', rácio E/A e IVAE), sem que se verificassem alterações ecocardiográficas após MI-ACT ⁴⁰.

Em paralelo, está descrita a importância da fosforilação da titina na patogénese da rigidez ventricular e disfunção diastólica ⁴¹. O estudo das alterações provocadas pelo exercício físico livre no miocárdio do ventrículo esquerdo em ratos TtnΔIAxn (modelos que mimetizam IC FEp) detetou uma redução na tensão passiva total decorrente da diminuição da tensão derivada da titina. O mecanismo subjacente são alterações de fosforilação na região PEVK da titina, nomeadamente hipofosforilação em S11878 e hiperfosforilação em S4010, esta última apenas marginalmente significativa (p=0,054). No entanto, não se detetaram alterações na tensão ativa, nem na componente de matriz extracelular ⁴².

A título de curiosidade, numa análise secundária ao protocolo de 6 meses de treino intervalado em humanos identificou-se maior gravidade da disfunção diastólica em portadores do alelo GNAS-1211G em comparação com os homozigotos GNAS-1211A. Contudo, a melhoria no TD ocorreu exclusivamente no primeiro grupo ⁴³.

De acordo com os dados recolhidos e apresentados, conclui-se que a disfunção diastólica sofre melhoria significativa sob protocolos combinados de *endurance* e resistência ⁴⁴, e treino intervalado ^{5, 39, 40}. Em animais, a titina assume um papel de destaque a nível molecular ⁴², enquanto em humanos, a genotipagem do gene GNAS poderá ser um auxílio na estratificação dos doentes e na sua seleção para ensaios clínicos ⁴³.

1.2 Função sistólica

Em relação aos efeitos do exercício físico na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), os resultados também não são consensuais. Um protocolo de 6 meses de MI-AIT reportou uma melhoria estatisticamente significativa na FEVE ⁵, enquanto o protocolo de HIIT com duração de 4 meses ^{39, 45}, o protocolo de 16 semanas de MI-ACT ^{37, 46} e o estudo Ex-DHF-P ⁴⁴ não foram eficazes a melhorar o mesmo parâmetro.

Outras variáveis da função sistólica foram avaliadas por um número mais escasso de estudos. Num modelo de ratazanas com IC FEp submetidas a MI-ACT detetou-se um incremento da função sistólica, traduzido pelo triplicar da relação pressão-volume telesistólica e aumento significativo do diâmetro e volume telesistólicos do ventrículo esquerdo ³⁴. Por outro lado, neste mesmo estudo não se detetaram alterações significativas do débito cardíaco, volume e fração de ejeção ³⁴, obtendo-se igual negatividade de efeito sobre o volume telesistólico e débito cardíaco em idosos submetidos a 16 semanas de MI-ACT ⁴⁶.

Numa análise secundária do estudo de Angadi et al. detetou-se melhoria isolada da deformação longitudinal global do ventrículo direito no grupo de doentes submetidos a HIIT,

embora essa diferença não fosse estatisticamente significativa na comparação com o grupo de doentes sob MI-ACT. Nos restantes parâmetros avaliados (deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo, taxa de deformação longitudinal global dos ventrículos direito e esquerdo, e massa, índice de massa, volume de ejeção e índice de volume de ejeção do ventrículo esquerdo) não se verificaram alterações significativas quer dentro do grupo quer entre grupos ⁴⁵.

No que respeita a alterações das dimensões do ventrículo esquerdo não foram detetadas alterações das mesmas em vários estudos em humanos ^{5, 39, 44, 45}, nem a hipertrofia cardíaca presente no modelo de ratazanas com IC FEp foi prevenida pelo protocolo de 6 semanas de MI-ACT ³⁴.

Evidências recentes sugerem que o grau da disfunção sistólica se associa com um aumento da mortalidade, sugerindo que a disfunção da contratilidade miocárdica pode ser mediadora ou indicadora de doenças mais severas ¹⁰. Dessa forma, a presença de critérios rigorosos de exclusão de doentes de maior gravidade dificulta a replicação, em humanos, dos resultados favoráveis verificados em modelo animal ³⁴.

1.3 Arritmogénese

A incidência de arritmias (auriculares e ventriculares) encontra-se aumentada na IC FEp e é um forte preditor de mortalidade ⁴⁷. A etiologia é frequentemente multifatorial, assumindo o excesso de tónus simpático um papel de relevo ^{48, 49}. Alguns estudos em animais e humanos descrevem um risco aumentado de incidência de fibrilação auricular com a prática regular de exercício físico. O risco em ratazanas aumenta com treino de *endurance* intenso ⁵⁰, ao passo que nos humanos decorre de um efeito cumulativo do exercício embora os dados sejam conflituosos ⁵¹.

Em linha com o descrito acima, Andrade et al. comprovou, num modelo de ratazanas com IC FEp, a incidência aumentada de arritmias, mas com um protocolo de 6 semanas de MI-ACT verificou uma diminuição da arritmogénese para valores equivalentes aos níveis das ratazanas saudáveis sedentárias ³⁴.

Estes resultados sugerem, portanto, que o exercício de *endurance* de intensidade moderada poderá reduzir a incidência de arritmias; no entanto é necessária uma análise cuidadosa, em humanos, para comprovar estes efeitos e determinar o nível de exercício adequado para reduzir a incidência de arritmias.

1.4 Função endotelial

A contribuição da disfunção endotelial na fisiopatologia da IC FEp ainda não está completamente esclarecida, contudo o estudo de Adams et al. que pretendeu avaliar o impacto de 28 semanas de HIIT na função endotelial em ratazanas fêmeas hipertensas (modelo de IC FEp), verificou a presença de anomalias na vasodilatação, quer

dependentes, quer independentes do endotélio ⁵². Os investigadores identificaram expressão reduzida de óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e aumentada de produtos finais da glicosilação avançada (PGAs) e metaloproteinasas da matriz (MPM) -2 e MPM-9, propondo estas alterações como prováveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes. O protocolo implementado foi suficiente para atenuar a disfunção endotelial, medida pela capacidade de dilatação da aorta em resposta a acetilcolina e nitroprussiato de sódio, e normalizar os níveis de eNOS, PGAs e MPM.

Já em humanos, em oposição a estes resultados positivos, não foram reportadas melhorias da função endotelial [medidas pela dilatação fluxo-mediada (DFM) da artéria braquial] após programa de MI-ACT, com duração de 4 semanas ⁴⁰ ou 16 semanas ⁵³, nem após 4 semanas de HIIT ⁴⁰. Um outro protocolo de 16 semanas de MI-ACT, de Kitzman et al., também não condicionou melhorias da rigidez arterial, medida pela distensibilidade da artéria carótida ⁵³.

A discrepância entre os resultados favoráveis obtidos em modelo animal e os resultados negativos em humanos pode resultar das diferentes técnicas usadas na avaliação da função endotelial. Deve-se ainda considerar que os resultados positivos advêm de um modelo de ratas hipertensas, e que o exercício físico já provou ser eficaz na modulação dos fatores acima referidos em doentes com HTA ⁵⁴. Por outro lado, existem critérios que definem a adesão dos investigadores às *guidelines* de medição da DFM, nomeadamente um jejum superior a 6h antes da medição ⁵⁵. No entanto, no estudo de Kitzman et al. a DFM da artéria braquial foi medida no período pós-prandial ⁵³, e em nenhum dos estudos em análise se encontra descrita a adesão às recomendações existentes, o que compromete a qualidade dos resultados obtidos. Adicionalmente, Hundley et al. descreveu a ausência de anomalias significativas na DFM da artéria femoral superficial em idosos com IC FEp, o que poderá explicar a ausência de melhorias nesta população ⁵⁶.

Estudos com protocolos de exercícios mais intensos e/ou prolongados, maior adesão às recomendações de medição da DFM e a análise dos resultados tendo em conta o fenótipo dos doentes são necessários para consolidar o conhecimento neste campo.

1.5 Hemodinâmica periférica

As alterações no metabolismo do músculo esquelético são um contribuinte major na intolerância ao exercício em doentes com IC FEp, estando descrito, em idosos com IC FEp, que a base desta problemática assenta nas anomalias da capacidade oxidativa do músculo esquelético e do conteúdo e fusão mitocondrial ⁵⁷.

Em relação à disponibilização periférica de oxigénio, o estudo de Fu *et al.* realizado em insuficientes cardíacos, a quem se aplicou um programa de treino aeróbico intervalado

durante 12 semanas, verificou uma melhoria na distribuição/utilização de oxigénio quer pelo tecido do músculo vasto lateral em treino quer pelos tecidos do lobo frontal. Ainda segundo os resultados obtidos neste estudo, o pico na perfusão do lobo frontal e do músculo vasto lateral estão marcadamente correlacionadas com a variabilidade do $VO_{2máx}$, sugerindo uma causalidade de aproximadamente 40% ³⁹.

A variabilidade da frequência cardíaca (HRV) encontra-se reduzida nos doentes com IC, traduzindo um deficiente funcionamento do sistema nervoso autónomo cardíaco e das respostas deste às exigências ambientais e, consequentemente, pior prognóstico ⁵⁸⁻⁶⁰. Um protocolo de 16 semanas de MI-ACT, em idosos, resultou num aumento significativo na HRV em comparação com o grupo controlo. Este aumento não se relacionou com as variáveis de capacidade funcional avaliadas em estudos prévios, mas correlacionou-se positivamente com o número de sessões em que o doente participou, embora sem significância estatística ⁶¹. Detetou-se, como reportado em outros estudos ⁶²⁻⁶⁴, menor HRV e perda do baroreflexo cardíaco espontâneo (BRS) num modelo de IC FEp com ratazanas ³⁴. O exercício físico de intensidade moderada foi capaz de provocar normalização da HRV e recuperação parcial do BRS, bem como redução do *stress* oxidativo nas áreas do tronco cerebral associadas ao controlo autonómico, através da diminuição dos níveis de superóxido e menor fosforilação da NOX p47^{phox} na medula ventrolateral rostral ³⁴.

Em relação à pressão arterial e FC os resultados são muito divergentes. Um protocolo de TMI foi capaz de reduzir a FC em repouso e aumentar a FC máxima durante o exercício ²⁴. Um estudo piloto ⁴⁰ comparou os efeitos do HIIT com os do MI-ACT e detetou uma redução da pressão arterial diastólica (PAD) no grupo experimental de HIIT e da pressão arterial sistólica (PAS) no grupo MI-ACT, sem alteração da FC em nenhum dos grupos. Por seu lado, Fu et al. ³⁹, detetou aumento da PAS e da pressão de pulso nos doentes sujeitos a 12 semanas de treino intervalado, sem alterações na PAD, FC e pressão arterial média (PAM). No estudo Ex-DHF-P ⁴⁴ não se detetaram alterações na PAM nem na FC medidas durante o exercício. No estudo de Smart et al. ³⁷ também não se detetaram alterações na FC máxima após o protocolo de 16 semanas de MI-ACT. Por outro lado, outros dois estudos com o mesmo protocolo de 16 semanas de MI-ACT, em idosos, condicionaram um aumento da FC máxima durante o exercício ^{36 46}. Sob esse protocolo, o estudo de Kitzman et al. ³⁶ detetou um aumento significativo da PAS, durante o exercício, também sofreu aumento significativo, o que não se verificou no estudo de Haykowsky et al. ⁴⁶. A PAS medida durante o exercício e a FC e a PAD medidas em repouso não sofreram alterações significativas nestes estudos ^{36, 46}.

A análise da resistência vascular periférica (RVP) apenas foi realizada num estudo em idosos submetidos a MI-ACT, que concluiu não existir alteração desta variável após as 16 semanas de treino ⁴⁶.

Relativamente aos biomarcadores na IC, destacam-se os péptidos natriuréticos cujo papel se estende além do diagnóstico da IC FEp³, abrangendo também a determinação do prognóstico⁶⁵. Contudo foi descrita recentemente a ausência de valor prognóstico em doentes com FE> 60%⁶⁶. Enquanto biomarcador, os níveis aumentados de antígeno carcínico 125 (CA125) também se associaram a um pior prognóstico na IC⁶⁷.

Neste campo, não foram detetadas alterações estatisticamente significativas nos níveis séricos do fragmento N-terminal do péptido natriurético auricular do tipo B (NT-proBNP) quer após TMI domiciliário de baixa intensidade²⁴, quer no estudo Ex-DHF-P⁴⁴, nem de péptido natriurético auricular do tipo B (BNP) ou norepinefrina após 16 semanas de MI-ACT, em idosos³⁶. O estudo relativo ao efeito do TMI sobre o CA125 também não revelou alterações²⁴.

Numa análise secundária do Ex-DHF-P⁶⁸, outros marcadores analisados [pro-hormona do péptido natriurético auricular meio-regional (MR-proANP), pro-adrenomodulina meio-regional (MR-proADM), terminal carboxil da endotelina-1 e copeptina] também não sofreram alteração estatisticamente significativa nos seus níveis séricos após as 12 semanas de treino combinado.

Além destes marcadores prognósticos, o terminal carboxil do procolagénio tipo 1, a par com o terminal amino do procolagénio tipo 3 e a MPM-2, relacionam-se positivamente com a disfunção diastólica, uma vez que o aumento da rigidez ventricular se associa a um aumento do *turnover* do colagénio⁶⁹. O estudo Ex-DHF-P analisou os níveis séricos do procolagénio tipo 1 e detetou uma redução significativa no grupo experimental, em relação ao grupo controlo, após os 3 meses de treino⁴⁴.

Em resumo, a disponibilização periférica de oxigénio e a disfunção autonómica, mediada pela HRV, beneficiam ambas da prática de exercício físico pelos doentes com IC FEp, podendo a maior disponibilização de oxigénio aos tecidos justificar parcialmente o incremento do $VO_{2máx}$. O único estudo relativo à RVP não detetou melhorias neste parâmetro⁴⁶, contudo mais estudos e sob diferentes protocolos são necessários para concluir a ausência de efeito do exercício físico sobre este parâmetro. Os dados conflituosos obtidos relativos às restantes variáveis hemodinâmicas não permitem tirar conclusões objetivas sobre a influência do exercício físico nas mesmas. É necessária maior uniformização no *timing* da medição e estudos mais minuciosos para se perceber o verdadeiro impacto do exercício físico, nas suas diferentes modalidades nas variáveis hemodinâmicas.

Por outro lado, os protocolos de MI-ACT e *endurance* combinado com resistência foram incapazes de provocar alterações nos biomarcadores prognósticos avaliados, à exceção do procolagénio tipo 1. A análise isolada deste marcador num universo complexo

do *turnover* do colagénio apenas pode sugerir que a melhoria na disfunção diastólica pode estar associada a redução do *turnover* do colagénio ⁴⁴. Contudo, são necessários mais estudos para perceber os mecanismos moleculares implícitos. Em relação aos péptidos natriuréticos, apesar do seu valor prognóstico, os seus níveis encontram-se por norma mais reduzidos que nos doentes com IC FEr ⁶⁵, especialmente em doentes clinicamente estáveis, como é o caso dos doentes incluídos nos estudos, o que dificulta a valorização dos resultados negativos obtidos.

2. Efeitos na capacidade funcional

A capacidade funcional reflete a tolerância para realizar as atividades do quotidiano que requerem metabolismo aeróbico sustentado e encontra-se na dependência da função pulmonar, cardiovascular e do sistema muscular ⁷⁰. A sua avaliação assume particular importância na IC, visto que a intolerância ao exercício é uma manifestação primária e um determinante importante da qualidade de vida e do prognóstico dos doentes ⁷¹.

Tal como foi focado, vários estudos reportam uma melhoria no $VO_{2máx}$ em doentes com IC FEp submetidos a diferentes tipos de treino, nomeadamente HIIT ^{39, 40}, TMI ²⁴ e combinação de *endurance* e resistência ⁴⁴. Neste último protocolo (estudo Ex-DHF-P) foi estimado que para alcançar aumento $\geq 3\text{ml/min/kg}$ no $VO_{2máx}$ o número necessário tratar (NNT) era de 3,35 doentes. O incremento do $VO_{2máx}$ foi também corroborado no subgrupo de doentes idosos submetidos a MI-ACT ^{36, 46, 72}. A análise dos resultados obtidos por Haykowsky et al. sugere uma contribuição de 84% da melhoria da diferença arteriovenosa de oxigénio ($[a-v]O_2$) no aumento do $VO_{2máx}$, ao passo que o débito cardíaco (DC) apenas contribuiu 16% para este aumento ⁴⁶.

Por outro lado, um estudo piloto comparativo entre os efeitos do HIIT e do MI-ACT sobre o $VO_{2máx}$ concluiu que o HIIT poderia ser um estímulo mais potente que o MI-ACT nas adaptações iniciais (4 semanas) ao exercício físico na IC FEp, não tendo sido observadas alterações significativas do $VO_{2máx}$ nos doentes sob MI-ACT ⁴⁰. Smart et al., ao estudar o efeito de 16 semanas de MI-ACT sobre o $VO_{2máx}$ numa população com IC FEp de etiologia predominantemente hipertensiva e $FE > 45\%$, também não detetou significância estatística no incremento do $VO_{2máx}$ do grupo experimental (24,6% vs 5,1%; $p=0,06$) ³⁷.

Um outro parâmetro de capacidade funcional, a curva ventilação por minuto/produção de dióxido de carbono (VE/CO_2), além de indicador da eficiência ventilatória, tem valor prognóstico na IC ⁷³. O estudo de Smart et al. ³⁷, assim como o protocolo de TMI ²⁴ e um protocolo de 12 semanas de HIIT ³⁹, detetaram melhoria significativa desta variável. Contudo, não foram detetadas alterações significativas da curva

VE/CO₂ em grupos experimentais submetidos quer a 16 semanas de MI-ACT³⁶, quer a 4 semanas de HIIT ou MI-ACT⁴⁰.

Relativamente ao tempo e carga de exercício, foram detetadas melhorias significativas no estudo Ex-DHF-P⁴⁴, bem como num programa de 16 semanas de MI-ACT em idosos com IC FEp³⁶.

Em relação a variáveis de capacidade submáxima de exercício, como limiar anaeróbio ventilatório (LAV) e teste de 6 minutos de marcha (T6MM), as conclusões são menos consensuais. Foi detetada melhoria estatisticamente significativa em ambos os parâmetros num protocolo de 16 semanas de MI-ACT em idosos com IC FEp³⁶ e de TMI domiciliário de baixa intensidade²⁴. No entanto, não foram detetadas alterações significativas no LAV no estudo de Smart et al.³⁷, nem após 4 semanas de HIIT ou MI-ACT⁴⁰. No estudo Ex-DHF-P⁴⁴, o T6MM sofreu aumento dentro do grupo experimental, mas em comparação com o grupo controlo esse aumento não foi significativo. Por seu lado, não foram detetadas melhorias significativas no T6MM num programa de caminhadas de 12 semanas, em mulheres com mais de 50 anos⁷⁴.

O protocolo de Alves et al., de 6 meses de MI-AIT, resultou numa melhoria clinicamente significativa da tolerância ao exercício traduzida numa melhoria dos equivalentes metabólicos toleráveis⁴³. A análise subsequente do codão 389 do gene *β1-adrenergic receptors* (ADRB1) permitiu concluir que, embora o programa de exercício tenha condicionado aumento da capacidade funcional em todos os polimorfismos avaliados, os homozigotos ADRB1 389Gly obtiveram um aumento significativamente maior que os homozigotos ADRB1 389Arg. Os autores concluíram que esta diferença acontece porque o polimorfismo 389Arg tem maior propensão para a dessensibilização do ADRB1 na presença de concentrações aumentadas de catecolaminas, visto que quando sob efeito de metoprolol e atenolol essa diferença não foi detetada⁴³.

Em relação à classificação funcional *New York Heart Association* (NYHA), o estudo Ex-DHF-P detetou melhoria significativa na classe funcional no grupo experimental, em comparação com o grupo controlo⁴⁴.

Generalizando, o exercício físico, nas suas várias modalidades e intensidades, parece influenciar positivamente a capacidade funcional dos doentes com IC FEp. Destacam-se dos resultados obtidos a eficácia do TMI, a aparente superioridade do HIIT em relação ao MI-ACT, um diminuto número necessário tratar para aumentar o VO_{2máx} seguindo o protocolo combinado de *endurance* e resistência, e ainda o maior contributo da [a-v]O₂ no aumento do VO_{2máx}, em relação ao DC.

3. Efeitos metabólicos

Paulus e Tschöpe propuseram uma hipótese convergente que enfatiza a importância da inflamação sistêmica induzida pelas comorbidades como evento desencadeante das alterações funcionais e estruturais no miocárdio. De acordo com essa teoria, o exercício físico poderá ter impacto na IC FEp através dos seus efeitos anti-inflamatórios e pela redução da atividade neuro-hormonal ⁷⁵.

Uma análise secundária do estudo Ex-DHF-P detetou um aumento significativo da grelina endógena, relativo ao grupo controlo, sendo esse aumento mais pronunciado em indivíduos com menor grelina e maior adiponectina de base. Os restantes marcadores avaliados (leptina, adiponectina, fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina (IL) 6, IL-1 β e IL-10) não sofreram alteração significativa ⁶⁸.

No estudo supracitado ⁶⁸ não foram detetadas alterações no IMC, assim como não se detetaram alterações no peso no estudo de Smart et al. ³⁷, nem em nenhum dos grupos do estudo comparativo entre HIIT e MI-ACT ⁴⁰.

De entre as hormonas e citocinas estudadas por Trippel et al. ⁷⁶, apenas a grelina sofreu influência do exercício físico. Esta hormona, com base em estudos em animais, tem a capacidade de atenuar a hipertrofia cardíaca induzida por sobrecarga de pressão e a disfunção diastólica ⁷⁷. Adicionalmente reduz a apoptose dos cardiomiócitos e de células endoteliais *in vitro*, diminui a PA e aumenta o DC ^{78, 79}. Assim, pressupõe-se que a grelina poderá assumir o papel de mediador entre o exercício físico e os seus efeitos cardiovasculares. A noção de causalidade tem de ser estudada para se compreender os mecanismos subjacentes a este processo de mediação.

Em relação ao impacto do exercício no IMC, as modalidades testadas até ao momento, na duração utilizada, parecem ser insuficientes. Provavelmente o prolongamento dos estudos, aliado a uma redução da ingestão calórica seria suficiente para promover a perda de peso e potenciar a melhoria da capacidade funcional e qualidade de vida, como sugerido por Kitzman et al. ⁷⁶.

4. Efeitos na qualidade de vida

A comorbilidade associada à IC FEp estende-se à perda de qualidade de vida nas suas componentes física, emocional e social e ao incremento de sintomas depressivos em relação à população geral ^{80, 81}.

O *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) permite avaliar a perceção do doente sobre o impacto da IC no seu quotidiano. Avalia as limitações físicas, emocionais e globais através de uma escala em que a maior pontuação se associa a pior qualidade de vida ⁸². Foi detetada diminuição significativa da pontuação total do MLHFQ

após protocolo de TMI domiciliário de baixa intensidade ²⁴, de caminhadas progressivas ⁷⁴ e de treino HIIT ³⁹. No estudo Ex-DHF-P reportaram-se melhorias significativas nas escalas de limitação física do MLHFQ, comparativamente ao grupo controlo, ao passo que as melhorias detetadas na componente emocional e pontuação total do MLHFQ apenas foram significativas na evolução dentro do grupo experimental ⁴⁴. De modo semelhante, 16 semanas de MI-ACT, em idosos, resultaram numa melhoria apenas do score físico ³⁶. O estudo de Smart et al. não detetou variação significativa no MLHFQ ³⁷. Este estudo também não detetou alterações na *Hare Davis depression scale* ³⁷, uma escala de depressão especialmente validada para doentes cardíacos ⁸³.

Um outro questionário, o SF-36 explora 8 dimensões da qualidade de vida e é usado em outros contextos para além da IC, analisando as limitações causadas por problemas de saúde. Contrariamente ao MLHFQ, a maior pontuação associa-se a maior qualidade de vida ⁸⁴. Foram detetados aumentos significativos nas subclasses física e mental, após programa de HIIT ³⁹, e na pontuação das componentes física, funcionalidade física e perceção geral de saúde, no estudo Ex-DHF-P ^{44 80}. Neste estudo piloto, o programa de treino condicionou também uma melhoria estatisticamente significativa, dentro do grupo experimental, nas restantes variáveis do SF-36, excetuando as limitações de papel por problemas físicos ou emocionais, e na pontuação total do *Patient Health Questionnaire depression scale* (PHQ-9). Este último é uma ferramenta de rastreio de depressão e de avaliação da gravidade dos sintomas depressivos ⁸⁵. A análise secundária ao estudo Ex-DHF-P avaliou os efeitos do exercício físico na qualidade de vida e relacionou as alterações de VO_{2max} e da função diastólica (E/e') com os parâmetros de qualidade de vida (tabela II) ⁸⁰.

Num programa individualizado de caminhadas, a melhoria dos sintomas depressivos avaliada por outra escala de avaliação da depressão em idosos, a *Geriatric Depression Scale* (GDS), não foi suficiente para atingir significância estatística ⁷⁴.

De acordo com os dados supracitados, a qualidade de vida dos doentes com IC FEp beneficia da generalidade dos protocolos utilizados. O efeito benéfico do exercício físico na qualidade de vida correlaciona-se com o incremento da capacidade funcional e da função diastólica ⁸⁰, sugerindo que estas, e possivelmente outras variáveis não avaliadas, contribuem para o bem-estar e maior autonomia do doente. Ainda assim, o exercício físico não é capaz de atenuar significativamente os sintomas depressivos que prevalecem nesta população. Os sintomas depressivos carecem de psicoterapia e tratamento medicamentoso ⁸¹, cuja eficácia poderá ser potenciada pelo exercício físico tendo em conta os seus efeitos na qualidade de vida.

5. Efeitos no padrão de sono

Os distúrbios do sono são uma problemática com grande prevalência e impacto na vida dos doentes com IC. Mesmo na ausência de distúrbios respiratórios, nomeadamente a apneia do sono, os doentes relatam dormir menos horas e com pior qualidade que a população geral. Cerca de 33% de doentes com IC sofrem de insónia, que pode ser subsequente à doença em si (pela noctúria, ortopneia e DPN), a efeitos adversos da medicação ou até ao *stress* psicológico e depressão associadas ⁸⁶. De realçar que a maioria dos dados obtidos sobre os distúrbios de sono nesta população focam-se quer na IC FEr, quer na apneia do sono. Ainda assim, os estudos focados na IC FEp confirmam a sobreposição dos dados obtidos em ambos os subgrupos ⁸⁷.

A análise do impacto do exercício físico no sono resume-se a um estudo de 2007 que avaliou os efeitos de um programa individualizado e progressivo de caminhadas, durante 12 semanas, no padrão de sono de mulheres com mais de 50 anos e FE \geq 45% ⁷⁴. O estudo confirmou a prevalência elevada de distúrbios de padrão do sono entre as mulheres estudadas, que dormiam, em média, 5,6h/noite. Apesar de um aumento significativo no tempo total de sono no grupo experimental, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controlo nesse parâmetro, nem no número de despertares noturnos.

Em conclusão, o programa de caminhadas foi ineficaz na melhoria do padrão do sono, numa população restrita ⁷⁴. Contudo, para se compreender o efeito do exercício físico no padrão de sono são necessários protocolos com modalidades de maior intensidade, neste e noutros grupos de doentes.

6. Efeito na mortalidade

Não existem dados sobre o efeito do exercício físico na mortalidade na IC FEp. Contudo, deduz-se que esse efeito possa ser positivo tendo em conta os benefícios detetados, e acima descritos, noutras variáveis com impacto no prognóstico e na mortalidade.

7. Segurança

Não foram reportados eventos cardíacos significativos, morte ou hospitalizações decorrentes dos protocolos em nenhum dos estudos acima descritos.

No estudo Ex-DHF-P ^{44, 80}, 25% dos doentes do grupo experimental relataram eventos adversos sem relevância clínica durante ou imediatamente após o exercício, sendo que 1 dos 44 doentes desistiu da participação do estudo durante uma sessão de exercício.

Alves et al. (2012) descreveu que os doentes toleraram o protocolo de MI-ACT, sem dificuldade em manter a frequência cardíaca pretendida ⁵. Também não foram reportadas lesões musculares quer no grupo de HIIT, quer no de MI-ACT num estudo comparativo entre estes programas. Para além disso, os autores relataram que o HIIT foi muito bem tolerado pela população em estudo, composta predominantemente por homens idosos, com excesso de peso e diabetes *mellitus* tipo 2 ⁴⁰.

Deve-se atentar ao facto de que os critérios de inclusão e exclusão são extremamente restritos. Paralelamente, o nível de exercício é adaptado individualmente em função da FC máxima ou do VO_{2max} . Desta forma, é possível minimizar os possíveis efeitos adversos do exercício e potenciar a adesão dos doentes ao protocolo. Contudo, doentes de maior gravidade e mais comorbilidades são sistematicamente excluídos, dificultando a definição dos efeitos do exercício físico neste grupo de doentes, bem como do perfil de segurança.

8. Aplicabilidade da Reabilitação Cardíaca

A reabilitação cardíaca é uma abordagem holística que, após uma avaliação médica detalhada e através de um programa individualizado, promove a prática de exercício físico, a adoção de um estilo de vida saudável, a adesão à terapêutica farmacológica e o desenvolvimento de mecanismos de *coping*. A concretização deste programa envolve uma equipa multidisciplinar e dotada de competências cuja finalidade é limitar a progressão da doença, reduzir o risco de eventos cardiovasculares, controlar os sintomas cardíacos e potenciar o *status* psicossocial e vocacional do doente. ⁸⁸

A realidade da reabilitação cardíaca em Portugal está bastante distante da média europeia. Segundo dados de 2009, o recrutamento limita-se a 5% dos potenciais candidatos, em comparação com 30% de média europeia. Os problemas mais evidentes decorrem do número reduzido de centros de reabilitação cardíaca para as necessidades do país e da distribuição assimétrica, com concentração destes centros nas zonas do Porto, Lisboa e Faro. Ainda assim, o número de centros disponíveis e o número de doentes recrutados tem aumentado desde 1998, encontrando-se identificadas as causas de subutilização (ver tabela III). Adicionalmente, existem critérios de inclusão e exclusão bem definidos (ver tabela IV). ⁸⁹

Perante os potenciais benefícios do exercício físico na IC FEp, e apesar das numerosas limitações dos estudos em análise, a ESC recomenda a prática de exercício físico (tipo e intensidade não especificadas) aos doentes com IC, independentemente da sua fração de ejeção (classe I, nível de evidência A) ³. Efetivamente, a abordagem holística

inerente ao conceito de reabilitação cardíaca possibilita a incrementação dos benefícios da prática monitorizada de exercício físico, sem aumento dos riscos.

Urge, portanto, investir meios humanos e materiais na criação de centros de reabilitação cardíaca, equipas multidisciplinares especializadas e motivadas, bem como combater o ceticismo e promover a adesão dos insuficientes cardíacos a estes programas.

CONCLUSÕES

O exercício físico é uma opção terapêutica segura e barata, e que, envolvendo os doentes no seu tratamento, demonstra ter impacto no sistema cardiovascular, na capacidade funcional, no metabolismo e na qualidade de vida dos doentes com IC FEp.

A fisiopatologia desta síndrome é complexa e não completamente compreendida. Alguns dos mecanismos descritos não são, inclusive, unanimemente aceites, em razão da sua presença não ser universal. Desta forma, e tendo em conta a variabilidade fenotípica que lhe está implícita, é fácil de compreender a divergência de resultados entre estudos.

A melhoria significativa da disfunção diastólica, do acoplamento ventrículo-arterial e dos níveis de procologénio tipo 1 ocorreu, exclusivamente, sob protocolos de *endurance* e resistência combinados e treinos intervalados, MI-AIT, e *endurance* e resistência combinados, respetivamente. Em contrapartida, todos os protocolos foram capazes de promover o aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida. Por outro lado, os efeitos benéficos na função sistólica, na função endotelial e na arritmogénese limitaram-se a dados obtidos em modelos animais, sendo que a obtenção de modelos animais verdadeiramente representativos é dificultada pela complexidade desta síndrome. Por fim, os escassos dados relativos aos efeitos nos dados antropométricos, no padrão de sono e nos sintomas depressivos sugerem a ausência de eficácia do exercício físico, mas estudos adicionais são necessários para consolidar essa análise.

Os vários estudos relativos a esta temática têm-se focado principalmente nos efeitos cardiovasculares, metabólicos, na capacidade funcional e na qualidade de vida, deixando de parte aspetos importantes, como a função renal e o impacto na mortalidade. É importante avaliar o impacto do exercício físico nestes parâmetros em futuros estudos, além da consolidar os resultados já obtidos.

Perante o benefício comprovado de várias metodologias de treino, cada uma associada a um perfil específico de efeitos, é fundamental a escolha de um tratamento adaptado, o mais possível, às características e comorbilidades do doente, de modo a aumentar a adesão e a eficácia. Esta ideia relaciona-se com a necessidade de criar um algoritmo terapêutico em função de subgrupos detetados nesta população de doentes, como sugerido por Shah et al. ¹¹.

O exercício físico, incorporado num programa multidisciplinar de reabilitação cardíaca, tem demonstrado ser uma arma terapêutica de elevado valor na IC FEp. Paralelamente, o estudo dos seus efeitos neste grupo de doentes tem permitido a compreensão mais aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos implícitos.

RECOMENDAÇÕES

Várias questões continuam sem resposta e outras necessitam de evidência científica solidificada. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da IC FEp e do exercício físico nos vários sistemas carece de maior análise, sendo também necessário avaliar o impacto do exercício físico na mortalidade e na função renal, e consolidar o conhecimento noutras áreas já estudadas. Nesse sentido, está em curso o estudo multicêntrico *Optimizing Exercise Training in Prevention and Treatment of Diastolic Heart Failure* (OptimEx-CLIN) que pretende comparar os efeitos do MI-ACT com os do HIIT, ao fim de 3 e 9 meses, a nível da capacidade funcional, função diastólica, biomarcadores prognósticos e função endotelial ⁹⁰. Destaca-se ainda um outro estudo em fase de execução que pretende avaliar o efeito de 6 meses de caminhadas com pedómetro na capacidade funcional, biomarcadores, congestão pulmonar, medidas antropométricas, qualidade de vida, sintomas depressivos e na escala de risco *Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure* (MAGGIC), que prediz a sobrevida de acordo com vários marcadores ⁹¹.

A compreensão dos mecanismos celulares e moleculares condicionados pelo exercício físico, nos doentes com IC FEp, contribuirá para reforçar o papel benéfico da reabilitação cardíaca nos doentes com IC FEp, assim como para descodificar a complexa fisiopatologia desta doença e, dessa forma, para o desenvolvimento de novas armas terapêuticas que, de momento, escasseiam. A conceção de novos modelos animais de IC FEp é um passo importante para alcançar esses objetivos, embora esteja limitada pela complexidade inerente a esta síndrome clínica.

Importa fomentar o investimento de recursos para consolidar conhecimentos e aprofundar a compreensão da fisiopatologia desta síndrome, tendo em conta os subgrupos de doentes. O passo seguinte será, então, compreender o tipo de exercício físico mais adequado a cada perfil de doente para a criação de recomendações clínicas cuja validade seja cientificamente comprovada.

ANEXOS

Tabela I – **Critérios de diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada, intermédia e reduzida.** Adaptada de Sociedade Europeia de Cardiologia ³. ^a sinais podem não estar presentes nas fases iniciais de IC (especialmente IC FE_p) e em doentes tratados com diuréticos; ^b BNP > 35 pg/mL e/ou NT-proBNP > 125pg/mL. BNP = péptido natriurético tipo B; DAE = Dilatação da aurícula esquerda; FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE = Hipertrofia do ventrículo esquerdo; IC= Insuficiência Cardíaca; IC FE_{mr} = Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção intermédia; IC FE_p = Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; IC FE_r = Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; NT-proBNP = N-terminal do péptido natriurético auricular tipo B

Tipo de IC		IC FE _r	IC FE _{mr}	IC FE _p
Critérios	1	Sintomas +/- sinais ^a	Sintomas +/- sinais ^a	Sintomas +/- sinais ^a
	2	FEVE <40%	FEVE 40-49%	FEVE ≥50%
	3	-	1. Péptidos natriuréticos elevados ^b 2. Pelo menos um critério adicional: a) doença cardíaca estrutural relevante (HVE e/ou DAE) b) disfunção diastólica	1. Péptidos natriuréticos elevados ^b 2. Pelo menos um critério adicional: a) doença cardíaca estrutural relevante (HVE e/ou DAE) b) disfunção diastólica

Tabela II – **Classificação da intensidade da atividade física.** Adaptada de American College of Sports Medicine ²⁵. FCmáx: frequência cardíaca máxima; VO_{2máx}: pico de consumo de oxigénio

Intensidade	VO_{2máx} (%)	FCmáx (%)
Muito leve	<20	<50
Leve	20-39	50-63
Moderada	40-59	64-76
Intensa	60-84	77-93
Muito intensa	≥85	≥94
Máxima	100	100

Tabela III – **Programas de treino utilizados pelos estudos em análise.** HIIT: treino intervalado de elevada intensidade; MI-ACT: treino aeróbico contínuo de intensidade moderada; MI-AIT: treino aeróbico intervalado de intensidade moderada; sem: semanas; TMI: treino muscular inspiratório

Tipo de treino	Duração	Frequência	Estudo	Fenótipo específico
Estudos em humanos com IC FEp crónica e estabilizada				
Endurance	12 sem	3x/sem	Caminhadas progressivas: Gary et al. (2007) ⁷⁴	Mulheres >50 anos
	1 ano		Passadeira e cicloergómetro: Fujimoto et al. (2012) ³⁵	
MI-ACT	16 sem		Passadeira e cicloergómetro: Kitzman et al. (2010) ³⁶ ; Murad et al. (2011) ⁶¹ ; Haykowsky et al. (2012) ⁴⁶ ; Pandey et al. (2017) ⁷²	Idosos
			Cicloergómetro: Smart et al. (2012)	Predomínio de doentes hipertensos; FE>45%
Combinado (Endurance/Resistência)	12 sem		Ex-DHF-P - (Edelmann et al., 2011) ⁴⁴ , (Nolte et al., 2014) ⁸⁰ , (Trippel et al., 2017) ⁶⁸	
MI-AIT	6 meses		Passadeira e cicloergómetro: Alves et al. (2012) ^{5, 43}	
	12 sem		Cicloergómetro: Fu et al. (2015) ³⁹	
HIIT Vs MI-ACT	4 sem		Passadeira: Angadi et al. (2015) ^{40, 45}	
TMI	12 sem	Bidiário	TMI domiciliário: Palau et al. (2014) ²⁴	Idosos
Estudos em modelos animais validados de IC FEp				
MI-ACT	6 sem	Livre	Roda: Andrade et al. (2017) ³⁴	
	4 sem		Roda: Slater et al. (2017) ⁴²	
HIIT	28 sem	3x/sem	Passadeira: Adams et al. (2015) ⁵²	

Tabela IV – **Correlação entre os parâmetros de qualidade de vida e $VO_{2máx}$ e E/e' na linha de base e entre as mudanças dos parâmetros de qualidade de vida e variação do $VO_{2máx}$ e do E/e' durante o seguimento.** De acordo com dados recolhidos na análise secundária do Ex-DHF-P⁸⁰. Pos: correlação positiva estatisticamente significativa; \emptyset : ausência de correlação estatisticamente significativa; Neg: correlação negativa estatisticamente significativa

		Linha de base		Seguimento	
Parâmetros de qualidade de vida		$VO_{2máx}$	E/e'	$\Delta VO_{2máx}$	$\Delta E/e'$
SF-36	Funcionalidade física	Pos	\emptyset	\emptyset	Neg
	Limitações papel (problemas físicos)	Pos	\emptyset	\emptyset	Neg
	Dor corporal	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset
	Percepção geral saúde	Pos	\emptyset	Pos	\emptyset
	Vitalidade	\emptyset	\emptyset	\emptyset	Neg
	Funcionalidade social	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset
	Limitações papel (problemas emocionais)	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset
	Saúde mental geral	\emptyset	\emptyset	\emptyset	Neg
MLHFQ	Limitações físicas	Neg	\emptyset	\emptyset	Pos
	Limitações emocionais	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset
	Pontuação total	Neg	\emptyset	\emptyset	Pos
PHQ-9	Pontuação total	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset

Tabela V – **Causas de subutilização da reabilitação cardíaca em Portugal.** Adaptado de “Reabilitação Cardíaca: Realidade Nacional e Recomendações Clínicas”⁸⁹. RC: Reabilitação Cardíaca; SNS: Serviço Nacional de Saúde; ♀: sexo feminino

Dependentes do doente	Dependentes do médico	Dependentes do sistema de saúde
Desconhecimento	Ceticismo	Comparticipação inadequada do SNS
Inércia/ comodismo	Preferência por áreas técnicas e de intervenção (cardiologista)	
Negativismo/ depressão		
Desemprego	Fator económico	Investimento insuficiente (recursos humanos e materiais)
Fator laboral/horário	Tempo despendido	
Nível educacional	Necessidade de equipa multidisciplinar	
Sexo feminino	Incapacidade médica em avaliar/estimular a motivação do doente	Distribuição geográfica inadequada
Raça não caucasiana		
Apoio familiar	Escassez de referenciação: idosos e ♀	Escassez de centros de RC
Co-morbilidade(s)	Crença do médico que pode substituir a RC	

Tabela VI – **Critérios clínicos de inclusão e exclusão na reabilitação cardíaca.** Adaptado de “Reabilitação Cardíaca: Realidade Nacional e Recomendações Clínicas”⁸⁹. CABG: coronary artery bypass graft; CDI: Cardiodesfibrilhador implantável; EA: estenose aórtica; EAM-ST: enfarte agudo do miocárdio com supra ST; EM: estenose mitral; FR: fatores de risco; IC: insuficiência cardíaca; ICP: intervenção coronária percutânea; MCHO: miocardiopatia hipertrófica obstrutiva; NYHA: New York Heart Association; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; SCA: síndrome coronário agudo.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
EAM-ST	Angina instável
SCA sem supra ST	IC Classe IV da NYHA
ICP	Arritmias sustentadas não controladas
Angina estável com FR	EM ou EA sintomática grave
IC classes I-III da NYHA	MCHO
CDI/ Ressincronizador	HTP grave
Transplante cardíaco	PAS>200 mmHg
CABG	PAD>110 mmHg
	Miocardite ou Pericardite
Cirurgia valvular	Tromboflebite
	Embolia sistêmica/pulmonar recente, significativa

BIBLIOGRAFIA

1. Savarese G and Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3:7-11.
2. Dunlay SM, Roger VL and Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14:591.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37:2129-2200.
4. Dunlay SM and Roger VL. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Current heart failure reports*. 2014;11:404-15.
5. Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44:776-85.
6. Sharma K and Kass DA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Mechanisms, Clinical Features, and Therapies*. 2014;115:79-96.
7. Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon V and Wu JR. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review. *Heart Fail Rev*. 2015;20:643-53.
8. Tannenbaum S and T Sayer G. *Advances in the pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction*; 2015.
9. From AM and Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology and emerging therapies. *Cardiovasc Ther*. 2011;29:e6-21.
10. Borlaug BA and Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-9.
11. Shah SJ, Katz DH and Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10:407-18.
12. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: Hf-action randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1439-1450.
13. Coll-Fernández R, Coll R, Pascual T et al. Cardiac Rehabilitation and Outcome in Stable Outpatients With Recent Myocardial Infarction. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014;95:322-329.
14. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger N and Lucia A. *Exercise is the Real Polypill*; 2013.
15. Wald NJ and Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
16. Charan J, Goyal JP and Saxena D. Effect of Polypill on cardiovascular parameters: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2013;4:92-7.
17. Schwarz L and Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med*. 1992;13:25-36.
18. Gault ML and Willems ME. Aging, functional capacity and eccentric exercise training. *Aging Dis*. 2013;4:351-63.
19. Chen CH, Chen YJ, Tu HP, Huang MH, Jhong JH and Lin KL. Benefits of exercise training and the correlation between aerobic capacity and functional outcomes and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30:521-30.
20. Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC et al.Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:822-9.
21. Jorge VS, Morais L and Pedro RJ. *Revisão sistemática dos efeitos fisiológicos do treino de resistência em idosos saudáveis*; 2010.
22. Esco MR. Resistance Training for Health and Fitness. *ACSM Information On....* 2013.

23. Kravitz L. High-Intensity Interval Training. *ACSM Information On*. 2014.
24. Palau P, Dominguez E, Nunez E et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:1465-73.
25. Pollock ML, Gaesser GA, Butcher JD, Després J-P, Dishman RK, Franklin BA and Garber CE. ACSM Position Stand: The Recommended Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory and Muscular Fitness, and Flexibility in Healthy Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1998;30:975-991.
26. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK and Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:679-89.
27. Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C and Pellicka PA. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA*. 2009;301:286-94.
28. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR and Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194-202.
29. Persson H, Lonn E, Edner M et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:687-94.
30. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:9.
31. Arques S, Roux E and Luccioni R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:16.
32. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV and Ventura HO. Left atrial volume index predictive of mortality independent of left ventricular geometry in a large clinical cohort with preserved ejection fraction. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:730-7.
33. Patel DA, Lavie CJ, Gilliland YE, Shah SB, Dinshaw HK and Milani RV. Prediction of All-Cause Mortality by the Left Atrial Volume Index in Patients With Normal Left Ventricular Filling Pressure and Preserved Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:1499-505.
34. Andrade DC, Arce-Alvarez A, Toledo C et al. Exercise training improves cardiac autonomic control, cardiac function, and arrhythmogenesis in rats with preserved-ejection fraction heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 2017;123:567-577.
35. Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2012;164:869-77.
36. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP and Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3:659-67.
37. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L and Leung D. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congest Heart Fail*. 2012;18:295-301.
38. Gevaert AB, Lemmens K, Vrints CJ and Van Craenenbroeck EM. Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4865756.
39. Fu T-C, Yang N-I, Wang C-H et al. *Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations Between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction*; 2015.
40. Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ and Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;119:753-8.

41. Borbely A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*. 2009;104:780-6.
42. Slater RE, Strom JG and Granzier H. Effect of exercise on passive myocardial stiffness in mice with diastolic dysfunction. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;108:24-33.
43. Alves A, Goldhammer E, Ribeiro F et al. *GNAS A-1121G Variant is Associated with Improved Diastolic Dysfunction in Response to Exercise Training in Heart Failure Patients*; 2012.
44. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1780-91.
45. Angadi SS, Jarrett CL, Sherif M, Gaesser GA and Mookadam F. The effect of exercise training on biventricular myocardial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2017;4:356-359.
46. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J and Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:120-8.
47. Masarone D, Limongelli G, Rubino M et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2017;4.
48. Del Rio R, Marcus NJ and Schultz HD. Carotid chemoreceptor ablation improves survival in heart failure: rescuing autonomic control of cardiorespiratory function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2422-2430.
49. Giannoni A, Emdin M, Poletti R et al. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:489-97.
50. Aschar-Sobbi R, Izaddoustdar F, Korogyi AS et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNFalpha. *Nat Commun*. 2015;6:6018.
51. M KTM, Velagapudi Md P and A GKM. Atrial Fibrillation in Athletes: The Role of Exercise. *J Atr Fibrillation*. 2014;6:1004.
52. Adams V, Alves M, Fischer T et al. High-intensity interval training attenuates endothelial dysfunction in a Dahl salt-sensitive rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;119:745-52.
53. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:584-92.
54. Gielen S, Schuler G and Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation*. 2010;122:1221-38.
55. Greyling A, van Mil AC, Zock PL et al. Assessing the perceived quality of brachial artery Flow Mediated Dilation studies for inclusion in meta-analyses and systematic reviews: Description of data employed in the development of a scoring ;tool based on currently accepted guidelines. *Data Brief*. 2016;8:73-7.
56. Hundley WG, Bayram E, Hamilton CA et al. Leg flow-mediated arterial dilation in elderly patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H1427-34.
57. Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC Heart Fail*. 2016;4:636-45.
58. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-65.

59. Kleiger RE, Stein PK and Bigger JT, Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:88-101.
60. Bilchick KC, Fetters B, Djoukeng R et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol.* 2002;90:24-8.
61. Murad K, Brubaker PH, Fitzgerald DM et al. Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest Heart Fail.* 2012;18:192-7.
62. Andrade DC, Lucero C, Toledo C et al. Relevance of the Carotid Body Chemoreflex in the Progression of Heart Failure. *Biomed Res Int.* 2015;2015:467597.
63. Borlaug BA and Kass DA. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2006;16:273-9.
64. Kristen AV, Just A, Haass M and Seller H. Central hypercapnic chemoreflex modulation of renal sympathetic nerve activity in experimental heart failure. *Basic Res Cardiol.* 2002;97:177-86.
65. Kang SH, Park JJ, Choi DJ et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart.* 2015;101:1881-8.
66. Kitada S, Kikuchi S, Tsujino T, Masuyama T, Ohte N and investigators JMs. The prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction higher than 60%: a sub-analysis of the J-MELOC study. *ESC Heart Fail.* 2018;5:36-45.
67. Mendez AB, Ordonez-Llanos J, Ferrero A et al. Prognostic value of increased carbohydrate antigen in patients with heart failure. *World J Cardiol.* 2014;6:205-12.
68. Trippel TD, Holzendorf V, Halle M et al. Ghrelin and hormonal markers under exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Ex-DHF pilot study. *ESC Heart Fail.* 2017;4:56-65.
69. Martos R, Baugh J, Ledwidge M et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation.* 2007;115:888-95.
70. Arena R, Myers J, Williams MA et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007;116:329-43.
71. Nilsson KR, Duscha BD, Hranitzky PM and Kraus WE. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4:92-100.
72. Pandey A, Kitzman DW, Brubaker P et al. Response to Endurance Exercise Training in Older Adults with Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:1698-1704.
73. Shen Y, Zhang X, Ma W et al. VE/VCO₂ slope and its prognostic value in patients with chronic heart failure. *Exp Ther Med.* 2015;9:1407-1412.
74. Gary R and Lee SY. Physical function and quality of life in older women with diastolic heart failure: effects of a progressive walking program on sleep patterns. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2007;22:72-80.
75. Paulus WJ and Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62:263-271.
76. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:36-46.
77. Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I et al. Endogenous ghrelin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via a cholinergic anti-inflammatory pathway. *Hypertension.* 2015;65:1238-44.

78. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280:R1483-7.
79. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol*. 2002;159:1029-37.
80. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:582-93.
81. Rustad JK, Stern TA, Hebert KA and Musselman DL. Diagnosis and treatment of depression in patients with congestive heart failure: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15.
82. Garin O, Ferrer M, Pont A et al. Evidence on the global measurement model of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Qual Life Res*. 2013;22:2675-84.
83. Gotlib IH and Hammen CL. *Handbook of Depression, Second Edition*: Guilford Publications; 2008.
84. Rajati F, Feizi A, Tavakol K, Mostafavi F, Sadeghi M and Sharifirad G. Comparative Evaluation of Health-Related Quality of Life Questionnaires in Patients With Heart Failure Undergoing Cardiac Rehabilitation: A Psychometric Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97:1953-1962.
85. Kroenke K, Spitzer RL and Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606-13.
86. Parati G, Lombardi C, Castagna F, Mattaliano P, Filardi PP, Agostoni P and Italian Society of Cardiology Working Group on Heart Failure m. Heart failure and sleep disorders. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:389-403.
87. Onen S-H and Onen F. Chronic Medical Conditions and Sleep in the Older Adult. *Sleep Medicine Clinics*. 13:71-79.
88. Balady GJ, Williams MA, Ades PA et al. American Heart Association Exercise CR, Prevention C, Council on Clinical C, Councils on Cardiovascular Nursing E, Prevention, Nutrition PA, Metabolism, American Association of C and Pulmonary R. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2007;27:121-9.
89. Abreu A. Inquérito nacional de reabilitação cardíaca – 2007. *Reunião de 2008 do Grupo de Estudos de Fisiopatologia do Esforço e Reabilitação Cardíaca*. 2008.
90. Suchy C, Massen L, Rognmo O et al. Optimising exercise training in prevention and treatment of diastolic heart failure (OptimEx-CLIN): rationale and design of a prospective, randomised, controlled trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:18-25.
91. Vetrovsky T, Siranec M, Parenica J et al. Effect of a 6-month pedometer-based walking intervention on functional capacity in patients with chronic heart failure with reduced (HFrEF) and with preserved (HFpEF) ejection fraction: study protocol for two multicenter randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2017;15:153.